Fuzeon®

Roche

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 90 mg/ml
(Tillhandahålls ej) (Vitt till benvitt lyofiliserat pulver som efter spädning blir en färglös lösning)

Andra antivirala

Aktiv substans:
Enfuvirtid

ATC-kod:
J05AX07

Läkemedel från Roche omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé:
16 oktober 2023

Indikationer

Fuzeon är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av patienter infekterade med HIV-1 som har fått behandling med och som inte svarat på behandlingar som innefattar minst ett läkemedel från vardera av följande antiretrovirala klasser: proteashämmare, icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI) och nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTI), eller som varit intoleranta mot tidigare antiretrovirala behandlingar (se Farmakodynamik).

Vid beslut om ny behandling för patienter som inte svarat på en antiretroviral behandling ska den enskilda patientens behandlingshistorik och mutationsmönster förknippade med olika läkemedel noggrant övervägas. Resistenstestning kan vara lämpligt då det finns tillgängligt (se Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

Dosering

Fuzeon bör förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av HIV-infektion.

Dosering

Vuxna och ungdomar ≥ 16 år: Den rekommenderade dosen av Fuzeon är 90 mg två gånger dagligen injicerat subkutant i överarmen, lårets framsida eller buken.

Om en Fuzeondos glömts bort ska patienten instrueras att ta dosen så snart som möjligt. Om det däremot är mindre än 6 timmar tills tidpunkten för nästa dos, ska man hoppa över den missade dosen.

Äldre: Erfarenhet saknas för patienter > 65 års ålder.

Barn ≥ 6 år och ungdomar: Erfarenheten från barn är begränsad (se Farmakokinetik). I kliniska prövningar användes doseringarna som visas nedan i tabell 1.

Tabell 1: Barndosering

Vikt (kg)	Dos per injektion som ges två gånger dagligen (mg/dos)	Injektionsvolym (90 mg enfuvirtid per ml)
11,0 till 15,5	27	0,3 ml
15,6 till 20,0	36	0,4 ml
20,1 till 24,5	45	0,5 ml
24,6 till 29,0	54	0,6 ml
29,1 till 33,5	63	0,7 ml
33,6 till 38,0	72	0,8 ml
38,1 till 42,5	81	0,9 ml
≥ 42,6	90	1,0 ml

Fuzeon rekommenderas inte till barn under 6 års ålder beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion inklusive de som erhåller dialys (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion: Inga data finns tillgängliga för att fastställa dosrekommendationer för patienter med nedsatt leverfunktion (se Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Administreringssätt: Fuzeon ska enbart administreras som en subkutan injektion. För instruktioner om beredning före administrering, se Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Fuzeon ska tas som en del av en kombinationsbehandling. Se även respektive produktresumé för de andra antiretrovirala läkemedel som används i kombinationen. I likhet med andra antiretrovirala läkemedel ska enfuvirtid optimalt kombineras med andra antiretrovirala läkemedel som patientens virus är känsligt för.

Patienterna ska informeras om att Fuzeon inte botar HIV-1-infektion.

Djurstudier har visat att enfuvirtid kan försämra vissa immunfunktioner. I kliniska prövningar har en ökad frekvens av vissa bakterieinfektioner setts hos patienter som behandlats med Fuzeon, tydligast var en högre frekvens av pneumoni. Emellertid har en ökad risk för bakteriell pneumoni i samband med användning av Fuzeon inte bekräftats av efterföljande epidemiologiska data.

Överkänslighetsreaktioner har i enstaka fall setts vid behandling med enfuvirtid och i sällsynta fall har återfall av överkänslighetsreaktionerna inträffat vid förnyad exponering. Biverkningarna innefattar hudutslag, feber, illamående och kräkningar, frossa, stelhet, lågt blodtryck och förhöjda levertransaminaser i serum i olika kombinationer, och möjliga primära immunkomplexreaktioner, andnöd och glomerulonefrit. Patienter som utvecklar tecken på en systemisk överkänslighetsreaktion ska avbryta enfuvirtidbehandlingen och omedelbart uppsöka läkare för medicinsk bedömning. Behandling med enfuvirtid ska inte återupptas vid systemiska tecken och symtom som överensstämmer med en överkänslighetsreaktion som anses relaterad till enfuvirtid. Riskfaktorer som kan förutse om överkänslighetsreaktioner mot enfuvirtid kommer att inträffa eller dess allvarlighetsgrad har inte identifierats.

Leversjukdom: Säkerheten och effekten av enfuvirtid har inte specifikt studerats hos patienter med signifikant underliggande leversjukdom. Patienter med kronisk hepatit B eller C och som står på antiretroviral behandling har en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Ett fåtal patienter inkluderade i fas-III-prövningarna var samtidigt infekterade med hepatit B/C. Hos dessa ökade inte incidensen av leverbiverkningar vid tillägg av Fuzeon. Vid samtidig administrering av antiretroviral behandling av hepatit B eller C, se även relevant produktresumé för dessa läkemedel.

Administrering av Fuzeon till icke-HIV-1-infekterade individer kan inducera anti-enfuvirtidantikroppar som korsreagerar med HIV gp-41. Detta kan resultera i ett falskt positivt HIV-test med anti-HIV ELISA-testet.

Det finns ingen erfarenhet av patienter med nedsatt leverfunktion. Det finns begränsade data för patienter med måttligt till gravt nedsatt njurfunktion, och för patienter som står på dialys. Fuzeon ska användas med försiktighet i dessa populationer (se Dosering och Farmakokinetik).

Immunreaktiveringssyndrom: Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och Pneumocystis carinii pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreaktivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Osteonekros: Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporteras, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner förväntas vid samtidig administrering av enfuvirtid och läkemedel som metaboliseras av CYP450 enzymer.

Enfuvirtids påverkan på metabolismen av andra läkemedel vid samtidig administrering: I en human metabolismstudie *in vivo* med enfuvirtid, vid rekommenderad dosering 90 mg två gånger dagligen, hämmades inte metabolismen av substrat för CYP3A4 (dapson), CYP2D6 (debrisokin), CYP1A2 (koffein), CYP2C19 (mefenytoin) och CYP2E1 (klorzoxazon).
Andra läkemedels påverkan på enfuvirtids metabolism vid samtidig administrering: I separata farmakokinetiska interaktionsstudier resulterade inte samtidig administrering av ritonavir (potent hämmare av CYP3A4) eller saquinavir i kombination med en boosterdos av ritonavir eller rifampicin (potent inducerare av CYP3A4) i kliniskt relevanta förändringar av farmakokinetiken för enfuvirtid.

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på skadliga effekter avseende fosterutveckling. Enfuvirtid ska enbart användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är inte känt om enfuvirtid utsöndras i human mjölk. Det rekommenderas att kvinnor som lever med HIV inte ammar sina spädbarn föratt undvika överföring av HIV och på grund av risken för möjliga biverkningar hos det ammade barnet.

Trafik

Inga studier har utförts på effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Inget tyder på att enfuvirtid kan förändra patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner, men biverkningsprofilen för enfuvirtid ska tas i beaktande.

Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Säkerhetsdata kommer huvudsakligen från 48-veckorsdata från en kombination av studierna TORO 1 och TORO 2. Säkerhetsresultaten uttrycks som antal patienter med en biverkan per 100 patientårs exponering (förutom reaktioner vid injektionsstället).

De vanligaste rapporterade biverkningarna var reaktioner vid injektionsstället, diarré och illamående. Tillägg av Fuzeon till antiretroviral bakgrundsbehandling ledde generellt inte till en ökning i frekvens eller allvarlighetsgrad för de flesta av biverkningarna.

b. Tabell över biverkningar
I tabell 2 presenteras biverkningar som sågs i en högre frekvens hos patienter som fick Fuzeon +optimerad bakgrundsbehandling (OB) än hos patienter som fick behandling med enbart OB med en exponeringsanpassad ökning på minst 2 patienter med biverkan per 100 patientår. En statistiskt signifikant ökning sågs för pneumoni och lymfadenopati. De flesta biverkningar hade mild till måttlig intensitet.

Biverkningarna är listade enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem och frekvens.

Frekvenskategorierna är definierade enligt konventionen om frekvens: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Table 2: Biverkningar som kan tillskrivas behandling med Fuzeon från studierna TORO 1 och TORO 2 kombinerat

Organssystemklass Frekvens	*Biverkning*
Infektioner och infestationer	
Vanliga	Sinuit, hudpapillom, influensa, pneumoni, öroninfektion
Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Lymfadenopati
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Aptitnedsättning, anorexi, hypertriglyceridemi, förhöjda triglycerider i blodet, diabetes mellitus
Psykiska störningar	
Vanliga	Ångest, mardrömmar, irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Perifer neuropati
Vanliga	Hypoestesi, störd uppmärksamhet, tremor
Ögon	
Vanliga	Konjunktivit
Öron och balansorgan	
Vanliga	Vertigo
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Vanliga	Nästäppa
Magtarmkanalen	
Vanliga	Pankreatit, gastroesofageal refluxsjukdom
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Torr hud, seborroiskt eksem, erytem, akne
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Myalgi
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Nefrolitiasis, hematuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Viktminskning
Vanliga	Influensaliknande symtom, svaghet

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället var den vanligaste biverkan som rapporterades och inträffade hos 98% av patienterna (tabell 3). Den övervägande majoriteten av reaktioner vid injektionsstället inträffade inom den

första veckan av Fuzeon-behandlingen och var förknippade med mild till måttlig smärta eller obehag vid injektionsstället utan att begränsa de normala aktiviteterna. Allvarlighetsgraden av smärta och obehag ökade inte under behandlingstiden. Tecken och symtom varade vanligen i 7 dagar eller mindre. Infektioner vid injektionsstället (inkluderande abscess och cellulit) inträffade hos 1,5% av patienterna.

Tabell 3: Sammanfattning av individuella tecken/symtom som karaktäriserar lokala reaktioner vid injektionsstället i studierna TORO 1 och TORO 2 kombinerat (% av patienterna)

	n=663		
Avbrytande av behandlingen på grund av reaktioner vid injektionsstället	4%		
Kategori av biverkan	**Fuzeon + Optimal bakgrunds-behandling[a]**	**% av biverkningar som innefattar Grad 3 reaktioner**	**% av biverkningar som innefattar Grad 4 reaktioner**
Smärta/obehag	96,1%	11,0%[b]	0%[b]
Erytem	90,8%	23,8%[c]	10,5%[c]
Induration	90,2%	43,5%[d]	19,4%[d]
Knutor och cystor	80,4%	29,1%[e]	0,2%[e]
Klåda	65,2%	3,9%[f]	NA
Ekkymos	51,9%	8,7%[g]	4,7%[g]

[a]Någon svårighetsgrad

[b]Grad 3 = svår smärta som kräver analgetika (eller narkotiskt analgetikum i ≤ 72 timmar) och/eller begränsar normala aktiviteter; Grad 4 = allvarlig smärta som kräver hospitalisering eller förlängd hospitalisering, resulterar i död, eller kvarstående eller signifikant oförmåga/invaliditet, eller livshotande, eller medicinskt signifikant.

[c]Grad 3 = ≥50 mm men <85 mm i genomsnittlig diameter; Grad 4 = ≥85 mm i genomsnittlig diameter.

[d]Grad 3 = ≥25 mm men <50 mm i genomsnittlig diameter; Grad 4 = ≥50 mm i genomsnittlig diameter.

[e]Grad 3 = ≥3 cm; Grad 4 = Om dränering.

[f]Grad 3 = refraktär till topikal behandling eller kräver oral eller parenteral behandling; Grad 4 = inte definierad.

[g]Grad 3 = >3 cm men ≤5 cm; Grad 4 = >5 cm.

Dessutom har det förekommit ett fåtal överkänslighetsreaktioner förknippat med enfuvirtid och i några fall har återfall av överkänsligheten inträffat vid förnyad exponering (se Varningar och försiktighet).

Andra biverkningar

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se Varningar och försiktighet).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV -sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se Varningar och försiktighet).

Då enfuvirtid är en peptid kan den orsaka hudamyloidos vid injektionsstället.

Avvikande laboratorievärden
Majoriteten av patienterna hade ingen förändring i toxicitetsgrad av någon laboratorieparameter under studien förutom de som listas i tabell 4. Till och med vecka 48 inträffade eosinofili [högre än övre normal värdet av ≥ 0,7 x 10^9/l] med en högre frekvens bland patienter i gruppen som fick behandling med Fuzeon (12,4 patienter med biverkan per 100 patientår) jämfört med enbart OB-behandling (5,6 patienter med bi verkan per 100 patientår). Då ett högre gränsvärde för eosinofili användes (>1,4 x 10^9/l) var den exponeringsanpassade frekvensen av eosinofili lika i båda grupperna (1,8 patienter med biverkan per 100 patientår).

Tabell 4: Exponeringsanpassade laboratorieavvikelser av grad 3 och 4 bland patienter som står på behandling med Fuzeon + OB och enbart OB, rapporterade för mer än 2 patienter med biverkan per 100 pa tientår.

Gradering av laboratorieparameter	**Behandling med Fuzeon + OB per 100 patientår**	**Behandling med enbart OB per 100 patientår**
n (Total exponering i patientår)	**663 (557,0)**	**334 (162,1)**
ALAT		
Gr. 3 (> 5-10 x ULN)	4,8	4,3
Gr. 4 (> 10 x ULN)	1,4	1,2
Hemoglobin		
Gr. 3 (6,5-7,9 g/dl)	2,0	1,9
Gr. 4 (< 6,5 g/dl)	0,7	1,2
Kreatininfosfokinas		
Gr. 3 (> 5-10 x ULN)	8,3	8,0
Gr. 4 (> 10 x ULN)	3,1	8,6

ULN=övre normalvärdet

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Inga fall av överdosering har rapporterats. Den högsta dos som administrerats till 12 patienter i en klinisk prövning var 180 mg som en subkutan singeldos. Dessa patienter upplevde inga biverkningar som inte

setts vid rekommenderad dosering. I en studie administrerades 180 mg Fuzeon till en patient som en singeldos vid ett tillfälle. Han upplevde inga biverkningar som resultat av detta.

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering med enfuvirtid. Behandling av överdosering ska bestå av allmänna understödjande åtgärder.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism: Enfuvirtid tillhör den terapeutiska klassen fusionshämmare. Det är en hämmare av den strukturella förändringen av HIV-1 gp41 och fungerar genom att binda specifikt till detta virusprotein extracellulärt och därigenom blockera fusion mellan virusets cellmembran och membranet på målcellen och förhindra viralt RNA från att komma in i målcellen.

Antiviral aktivitet *in vitro*: Känsligheten för enfuvirtid av 612 HIV-rekombinanter som innehåller env-generna från HIV RNA-prov tagna vid baseline från patienter i fas III-studier gav ett geometriskt medelvärde för EC_{50} på 0,259 mikrogram/ml (geometriskt medelvärde + 2SD =1,96 mikrogram/ml) i en rekombinant fenotypisk HIV ”entry assay”. Enfuvirtid hämmade även HIV-1 höljemedierad cell-cellfusion. Kombinationsstudier med enfuvirtid och läkemedel representativa från olika antiretrovirala klasser uppvisade additativa till synergistiska antivirala aktiviteter och frånvaro av antagonism. Förhållande mellan känsligheten hos HIV-1 *in vitro* mot enfuvirtid och hämning av HIV-1 replikation hos människa har inte klarlagts.

Resistens mot antiretrovirala läkemedel: Otillräcklig virussuppression kan leda till utveckling av resistens mot ett eller flera läkemedel i behandlingsregimen.

Resistens mot enfuvirtid *in vitro*: HIV-1-isolat med nedsatt känslighet mot enfuvirtid har selekterats *in vitro,* vilka innehåller substitutioner i aminosyra 36-38 av gp41 domänen. Dessa substitutioner var korrelerade med varierande nivåer av minskad känslighet mot enfuvirtid i HIV-riktade mutanter.

Resistens mot enfuvirtid *in vivo*: I kliniska fas III-studier uppvisade HIV-rekombinanter innehållande env-gener från HIV RNA-prover tagna upp till vecka 24 från 187 patienter >4-faldigt reducerad känslighet för enfuvirtid jämfört med motsvarande prover före behandlingen. Av dessa env-gener var 185 (98,9%) bärare av specifika substitutioner i aminosyreregionen 36-45 av gp41. Substitutionerna observerades i en minskande frekvens vid aminosyrapositionerna 38, 43, 36, 40, 42 och 45. Specifika enstaka substitutioner av dessa residualer i gp41 resulterade för var och en i en minskning från ursprungsvärdena i rekombinant viral känslighet för enfuvirtid. Förändringarna av det geometriska medelvärdet varierade från 15,2-faldigt för V38M till 41,6-faldigt för V38A. Det fanns inte tillräckligt med exempel på multipla substitutioner för att bestämma något konsekvent mönster av substitutioner eller deras effekt på viral känslighet för enfuvirtid. Sambandet mellan dessa substitutioner och effektivitet av enfuvirtid *in vivo* har inte klarlagts. Minskning av viral känslighet var korrelerat till graden av resistens mot bakgrundsbehandlingen innan behandlingen inleddes. (Se tabell 6).

Korsresistens: På grund av dess nya verkningsmekanism är enfuvirtid lika aktivt *in vitro* mot både vildtyps laboratorieisolat, kliniska isolat och de med resistens mot 1, 2 eller 3 andra klasser av antiretrovirala medel (NRTI, NNRTI och proteashämmare). Omvänt förväntas inte mutationer i aminosyra 36-45 av gp41, som ger resistens mot enfuvirtid, ge korsresistens mot andra klasser av antiretrovirala medel.

Kliniska farmakodynamiska data

Studier med patienter som har erfarenhet av antiretroviral behandling: Den kliniska aktiviteten av Fuzeon (i kombination med andra antiretrovirala medel) på plasma HIV RNA-nivåer och CD4-tal har studerats i två

randomiserade, kontrollerade multicenter-studier (TORO-1 och TORO-2) med Fuzeon under 48 veckor. I ”Intention-to-treat”-populationen ingick 995 patienter. Demografiska data för patienterna som behandlades med Fuzeon + OB och enbart OB inkluderar median-ursprungsvärde för HIV-1 RNA på 5,2 $\log_{10}$ kopior/ml respektive 5,1 $\log_{10}$ kopior/ml samt median-ursprungsvärde för antal CD4-celler på 88 celler/mm^3 respektive 97 celler/mm^3. Patienterna hade tidigare exponerats för ett medianvärde av 12 antiretrovirala medel under en mediantid av 7 år. Alla patienter fick en optimerad bakgrundsbehandling (OB) bestående av 3 till 5 antiretrovirala medel utvalda på basis av patientens tidigare behandlingshistoria liksom genotypisk och fenotypisk resistensbestämning.

Andelen patienter som uppnådde en virusmängd på < 400 kopior/ml vecka 48 var 30,4% bland patienterna som behandlades med Fuzeon + OB jämfört med 12% bland patienterna som enbart fick OB. Medelvärdet för ökningen i CD4-celler var högre hos patienter som behandlades med Fuzeon+OB än för patienter som enbart behandlades med OB (se tabell 5).

Tabell 5: Resultat av randomiserad behandling efter 48 veckor (kombination av studierna TORO 1 och TORO 2, ITT)

Resultat	**Fuzeon + OB 90 mg 2 gånger dagligen (n=661)**	**OB (n=334)**	**Skillnad i behandling**	**95% Konfidens-intervall**	**p-värde**
HIV-1 RNA Log förändring från ursprungsvärdet ($\log_{10}$ kopior/ml)*	-1,48	-0,63	LSM -0,85	-1,073, -0,628	<0,0001
Antal CD4+ celler Förändring från ursprungsvärdet (celler/mm^3)#	+91	+45	LSM 46,4	25,1, 67,8	<0,0001
HIV RNA ≥1 log under ursprungs värdet**	247 (37,4%)	57 (17,1%)	Odds ratio 3,02	2,16, 4,20	<0,0001
HIV RNA <400 kopior/ml**	201 (30,4%)	40 (12,0%)	Odds ratio 3,45	2,36, 5,06	<0,0001
HIV RNA <50 kopior/ml**	121 (18,3%)	26 (7,8%)	Odds ratio 2,77	1,76, 4,37	<0,0001
Avbrytande pga biverkningar, interkurrent sjukdom/ labvärden†	9%	11%			
Avbrytande pga reaktioner vid injektionsstället†	4%	N/A			
Avbrytande pga andra orsaker†Φ§	13%	25%			

* Baserat på resultat från poolade data av TORO 1 och TORO 2 på ITT-populationen. Virusmängden vecka 48 för personer som försvunnit från uppföljning, avbrutit behandlingen eller hade en virologisk svikt ersattes av deras senaste observation (LOCF).
# Sista värdet flyttades fram.
** M-H test: Avbrytande av behandling eller virologisk svikt som betraktas som svikt.
† Procentandel baserat på säkerhetspopulationen Fuzeon + bakgrundsbehandling (n=663) och bakgrunds behandling (n=334). Nämnaren för patienter som inte bytt behandling (non-switch): n=112.
Φ Enligt prövarens bedömning.
§ Inkluderar avbrytande pga uteblivit från uppföljning, vägrat behandling och andra orsaker.

Behandling med Fuzeon + OB medförde att en högre andel av patienterna uppnådde < 400 kopior/ml (eller < 50 kopior/ml) i alla subgrupper baserat på ursprungligt CD4 och HIV-1 RNA, antal tidigare antiretrovirala (ARV) medel eller antal aktiva ARV i OB-behandlingen. Däremot hade personer med ursprungligt CD4 > 100 celler/mm^3 och HIV-1 RNA <5,0 $\log_{10}$ kopior/ml, ≤ 10 tidigare antiretrovirala (ARV) medel och/eller andra aktiva ARV i OB-behandlingen en större sannolikhet att erhålla HIV-1 RNA < 400 kopior/ml (eller < 50 kopior/ml) i någon av behandlingarna (se tabell 6).

Tabell 6: Andel av patienter som uppnådde < 400 kopior/ml eller < 50 kopior/ml vid vecka 48 efter subgrupper (Kombination av TORO 1 och TORO 2, ITT)

Subgrupper	HIV-1 RNA < 400 kopior/ml		HIV-1 RNA < 50 kopior/ml	
	Fuzeon + OB 90 mg två gånger dagligen (n=661)	OB (n=334)	Fuzeon + OB 90 mg två gånger dagligen (n=661)	OB (n=334)
Ursprungligt HIV-1 RNA <5,0 $\log_{10}$[1] kopior/ml	118/269 (43,9%)	26/144 (18,1%)	77/269 (28,6%)	18/144 (12,5%)
Ursprungligt HIV-1 RNA ≥5,0 $\log_{10}$[1] kopior/ml	83/392 (21,2%)	14/190 (7,4%)	44/392 (11,2%)	8/190 (4,2%)
Totalt antal tidigare ARVs ≤ 10[1]	100/215 (46,5%)	29/120 (24,2%)	64/215 (29,8%)	19/120 (15,8%)
Totalt antal tidigare ARVs > 10[1]	101/446 (22,6%)	11/214 (5,1%)	57/446 (12,8%)	7/214 (3,3%)
0 aktiva ARVs som bakgrund[1,2]	9/112 (8,0%)	0/53 (0%)	4/112 (3,5%)	0/53 (0%)
1 aktiv ARVs som bakgrund[1,2]	56/194 (28,9%)	7/95 (7,4%)	34/194 (17,5%)	3/95 (3,2%)
≥2 aktiva ARVs som bakgrund[1,2]	130/344 (37,8%)	32/183 (17,5%)	77/334 (22,4%)	22/183 (12,0%)

[1]Avbrytande av behandlingen eller virologisk svikt som betraktas som svikt.

[2]Baserat på GSS score.

Farmakokinetik

Enfuvirtids farmakokinetiska egenskaper har utvärderats hos vuxna och barn infekterade med HIV-1.

Absorption: Den absoluta biotillgängligheten efter subkutan administrering av enfuvirtid 90 mg i buken var 84,3 ± 15,5%. Medelvärdet (± SD) var för C_{max} 4,59 ± 1,5 µg/ml och för AUC 55,8 ± 12,1 µg*tim/ml. Den subkutana absorptionen av enfuvirtid är dosproportionell till den administrerade dosen i intervallet 45 till 180 mg. Subkutan absorption av 90 mg-dosen är jämförbar då den injiceras i buken, låret eller armen. I fyra separata studier (n=9 till 12) var medelvärdet för dalkoncentrationen vid steady state i intervallet 2,6 till 3,4 µg /ml.

Distribution: Distributionsvolymen vid steady state efter intravenös administrering av en dos med 90 mg enfuvirtid var 5,5 ± 1,1 l. Enfuvirtid är till 92% bundet till plasmaproteiner i HIV-infekterad plasma i koncentrationsintervallet 2 till 10 µg /ml. Det binds främst till albumin och i en mindre utsträckning till α-1 glykoprotein. I *in vitro*-studier blev inte enfuvirtid bortträngd från sina bindningsställen av andra läkemedel och enfuvirtid trängde inte heller bort andra läkemedel från deras bindningsställen. Hos HIV-patienter har enfuvirtidnivåerna i cerebrospinalvätskan rapporterats vara försumbara.

Metabolism: Då enfuvirtid är en peptid förväntas den brytas ner till sina aminosyra-beståndsdelar, med efterföljande återvinning av aminosyror i kroppen. Humana mikrosomala studier *in vitro* och i *in vivo*-studier visar att enfuvirtid inte är en hämmare av CYP450 enzymer. I humana mikrosomala- och hepatocytstudier *in vitro* hydrolyseras amidgruppen på den C-terminala aminosyran, fenylalanin, vilket resulterar i en deamiderad metabolit. Bildningen av denna metabolit är inte beroende av NADPH. Denna metabolit har detekterats i human plasma efter administrering av enfuvirtid med ett AUC-värde i intervallet 2,4 till 15% av enfuvirtids AUC.

Elimination: Clearance för enfuvirtid efter intravenös administrering av 90 mg var 1,4 ± 0,28 l/timme och eliminationshalveringstiden var 3,2 ± 0,42 timmar. Efter en subkutan dos på 90 mg enfuvirtid var eliminationshalveringstiden 3,8 ± 0,6 timmar. Massbalansstudier för att bestämma eliminationsvägarna för enfuvirtid har inte utförts hos människa.

Nedsatt leverfunktion: Farmakokinetiken för enfuvirtid har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion: Analys av plasmakoncentrationsdata från patienter i kliniska prövningar tyder på att clearance för enfuvirtid inte påverkas i någon kliniskt relevant utsträckning för patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning. I en studie avseende nedsatt njurfunktion ökade AUC för enfuvirtid i medeltal med 43-62% hos patienter med svår njursjukdom i slutstadiet jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hemodialys medförde ingen signifikant ändring av clearance för enfuvirtid. Mindre än 13% av dosen togs bort under hemodialys. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre: Farmakokinetiken för enfuvirtid har inte studerats hos äldre patienter över 65 års ålder.

Kön och vikt: Analys av plasmakoncentrationsdata från patienter i kliniska prövningar tyder på att clearance för enfuvirtid är 20% lägre hos kvinnor än hos män oavsett vikt och att clearance ökar med högre kroppsvikt oavsett kön (20% högre hos en patient som väger 100 kg och 20% lägre hos en patient som väger 40 kg jämfört med en referenspatient på 70 kg). Dessa förändringar är dock inte kliniskt relevanta och ingen dosjustering krävs.

Ras: Analys av plasmakoncentrationsdata från patienter i kliniska prövningar indikerar att clearance för enfuvirtid inte skiljer sig hos afroamerikaner jämfört med kaukasier. Andra farmakokinetiska studier tyder inte på någon skillnad mellan asiater och kaukasier efter justering av exponeringen till kroppsvikt.

Pediatrisk population: Farmakokinetiken för enfuvirtid har studerats hos 37 barn. En dos på 2 mg/kg två gånger dagligen (maximalt 90 mg två gånger dagligen) gav plasmakoncentrationer av enfuvirtid som liknar de som erhölls hos vuxna patienter som fick doseringen 90 mg två gånger dagligen. 25 barn i åldersintervallet 5 till 16 år och som fick dosen 2 mg/kg två gånger dagligen i överarmen, främre delen av låret eller buken var medelvärdet för AUC vid steady state 54,3 ± 23,5 µg *tim/ml, C_{max} var 6,14 ± 2,48 µg/ml och C_{dal} var 2,93 ± 1,55 µg /ml.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och sen embryonal utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Långtidsstudier beträffande karcinogenicitet hos djur har inte utförts.

Studier hos marsvin indikerar att enfuvirtid har en potential att ge en fördröjd kontaktöverkänslighet. I en råttmodell avseende resistens mot influensainfektion observerades en försämring av IFN-γ produktionen. Resistensen mot influensa och streptokockinfektion hos råttor var endast svagt nedsatt. Den kliniska relevansen av dessa fynd är okänd.

Innehåll

Varje injektionsflaska innehåller 108 mg enfuvirtid. Varje ml färdigberedd lösning innehåller 90 mg enfuvirtid.
Hjälpämne med känd effekt: natrium. Innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ‘natriumfritt ’.
Hjälpämnen:
Pulver: Natriumkarbonat, mannitol, natriumhydroxid, saltsyra
Spädningsvätska: Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som omnämns i avsnitt Hantering.

Miljöpåverkan

Enfuvirtid

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Patienten ska instrueras av sjukvårdspersonal hur man använder och administrerar Fuzeon innan patienten använder det första gången.

Fuzeon får enbart beredas med 1,1 ml vatten för injektionsvätskor. Patienten måste instrueras att tillsätta vatten för injektionsvätskor och sedan försiktigt knacka på injektionsflaskan med fingertoppen tills pulvret börjar lösas upp. **De får aldrig skaka injektionsflaskan eller vända den upp och ner för att blanda eftersom detta kan orsaka omfattande skumbildning.** Efter att pulvret börjar lösa upp sig kan de ställa injektionsflaskan åt sidan för att låta det lösas upp fullständigt. Det kan ta upp till 45 minuter för pulvret att lösas upp. Patienten kan också försiktigt rulla injektionsflaskan mellan sina händer efter att vattnet för injektionsvätskor tillsatts tills det är fullständigt upplöst och det kan minska tiden det tar för pulvret att lösas upp.
Innan lösningen dras upp för att administreras ska patienten inspektera injektionsflaskan visuellt för att försäkra att innehållet är helt upplöst och att lösningen är klar och utan bubblor eller små partiklar. Om det finns tecken på små partiklar får injektionsflaskan inte användas utan ska kasseras eller återlämnas till apoteket.

Injektionsflaskorna med spädningsvätska innehåller 2 ml vatten för injektionsvätskor av vilket 1,1 ml ska dras upp för beredning av pulvret. Patienterna ska instrueras att kasta injektionsflaskorna med den kvarvarande volymen spädningsvätska.

Fuzeon innehåller inget konserveringsmedel. Efter att det beretts ska det injiceras omedelbart. Om den färdigberedda lösningen inte kan injiceras omedelbart måste den förvaras i kylskåp tills den används och användas inom 24 timmar. Kylskåpsförvarad färdigberedd lösning ska bli rumstempererad före injektion.

1 ml av den färdigberedda lösningen ska injiceras subkutant i överarmen, buken eller lårets framsida. Injektionen ska ges på ett annat ställe jämfört med den förra injektionen och på ett ställe utan pågående reaktion efter tidigare injektion. En injektionsflaska är enbart avsedd för engångsanvändning och oanvänt läkemedel måste kastas.

Hållbarhetstid efter beredning

Efter beredning: Förvaras i kylskåp (2ºC - 8ºC).
Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats vara 48 timmar vid 5°C då det skyddas från ljus. Från en mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om det inte används omedelbart, är användaren ansvarig för förhållanden före användning och förvaringstider vid användning och den bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C – 8°C, om inte rekonstitueringen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Pulver: Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. För förvaringsanvisningar efter beredning av läkemedlet, se *Hållbarhetstid efter beredning*.

Spädningsvätska: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 90 mg/ml Vitt till benvitt lyofiliserat pulver som efter spädning blir en färglös lösning
60 x 90 milligram injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*